

Rec'd PCT/PTO 10 JUN 2005

10038277

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

I
M
P



REC'D 09 MAR 2004

WIPO

PCT

COPIA CERTIFICADA

MX/03/108

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta SOLICITUD DESCRIPCIÓN DIBUJOS de solicitud PATENTE.

Número PA/a/2002/012315 presentada en este Organismo, con fecha 13 DE DICIEMBRE DE 2002.

México, D.F. 18 de febrero de 2004.

LA COORDINADORA DEPARTAMENTAL

DE ARCHIVO DE PATENTES.

T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy



- ☒ Solicitud de Patente
☐ Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad
☐ Solicitud de Registro de Diseño Industrial
- ☐ Modelo ☐ Dibujo

Uso exclusivo Delegaciones y
Subdelegaciones de SECOFI y
Oficinas Regionales del IMPI.

Sello

Folio de entrada

Fecha y hora de recepción

INSTITUTO MEXICANO DE
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes

Expediente: PA/E/2002/012315
Fecha: 13/DIC/2002 Hora: 09:42
Folio: PA/E/2002/055605

187560



PA/E/2002/055605

Antes de llenar la forma lee las consideraciones generales al reverso

DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor(*) ☐

El solicitante es el causahabiente ☒

1) Nombre (s): UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

2) Nacionalidad (es): MEXICANA

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: PROLONGACIÓN CANAL DE MIRAMONTES 3855, EX-HACIENDA DE SAN JUAN DE DIOS

Población, Estado y País: TLALPAN, DISTRITO FEDERAL, MÉXICO

(*) Debe llenar el siguiente recuadro

4) Teléfono (clave): 015 5483 4193 Y 94

5) Fax (clave): 015 5483 4184

DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): CLAUDIA ANGÉLICA SOTO PEREDA

7) Nacionalidad (es): MEXICANA

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: : MANZANA 6, GRUPO 1, CASA 2, UNIDAD SANTA FE, C.P. 01170

Población, Estado y País: ÁLVARO OBREGÓN, DISTRITO FEDERAL, MÉXICO

9) Teléfono (clave): 015 5271-9253

10) Fax (clave): : 015 5483-7265

DATOS DEL (DE LOS) APODERADO (S)

11) Nombre (s): SARA PÉREZ SALAZAR

12) R G P: PESS 681114 S69

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: PROLONGACIÓN CANAL DE MIRAMONTES 3855, EX-HACIENDA DE SAN JUAN DE DIOS

Población, Estado y País: TLALPAN, D.F., MÉXICO

14) Teléfono (clave): 015 5483 4193 Y 94

15) Fax (clave): 015 5483 4184

16) Personas Autorizadas:

17) Denominación o Título de la invención: COMPUESTO FARMACÉUTICO QUE CONTIENE SILIMARINA Y CARBOPOL, SU PROCESO DE FABRICACIÓN Y SU USO COMO REGENERADOR DEL TEJIDO Y CÉLULAS PANCREÁTICAS DE SECRECIÓN ENDÓGENA DAÑADOS POR DIABETES MELLITUS

18) Fecha de divulgación previa

19) Clasificación Internacional

uso exclusivo del IMPI

Día Mes Año

20) Divisional de la solicitud

21) Fecha de presentación

Número

Figura jurídica

Día Mes Año

22) Prioridad Reclamada:

País

Fecha de presentación
Día Mes Año

No. de serie

Lista de verificación (uso Interno)

- ☐ Comprobante de pago de la tarifa
☐ Descripción y reivindicación (es) de la invención
☐ Dibujo (s) en su caso
☐ Resumen de la descripción de la invención
☐ Documento que acredite la personalidad del apoderado

- ☐ Documento de cesión de derechos
☐ Constancia de depósito de material biológico
☐ Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
☐ Documento (s) de prioridad
☐ Traducción

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

**COMPUESTO FARMACEÚTICO QUE CONTIENE SILIMARINA Y
CARBOPOL, SU PROCESO DE FABRICACIÓN Y SU USO COMO
REGENERADOR DEL TEJIDO Y CÉLULAS PANCREÁTICAS DE
SECRECIÓN ENDÓGENA DAÑADOS POR DIABETES MELLITUS**

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

- Actualmente, en el tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus, se utilizan la insulina y grupos de fármacos hipoglucemiantes como las Sulfonilureas, las Biguanidas, inhibidores de la α -glucocidasa y derivados de la Tiazolidinediona, cuyo mecanismo de acción se lleva a cabo ya sea estimulando la secreción de insulina o bien aumentando la acción de esta hormona sobre los tejidos corporales. La vida media de estos fármacos varía de 1.5 a 48 horas. Aunque todos estos fármacos, por diferentes mecanismos de acción regulan la concentración de glucosa sanguínea y/o la secreción de insulina, la duración de su efecto es por un período corto de tiempo y ninguno de ellos lleva a cabo la regeneración de las células β -pancreáticas que producen la insulina y que permitan restaurar la función de esta hormona. Por otro lado, tanto la insulina exógena como los fármacos hipoglucemiantes pueden causar efectos colaterales como: hipoglucemia, diarrea, malestares abdominales, náusea y anorexia (Davis, S. y Granner, D. Insulina, Fármacos hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endógeno. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Eds.: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Goodman, R., 8a. Ed. pags. 1581-1614, 1996).
- 30 Ninguno de los medicamentos que se utilizan actualmente para el tratamiento de la Diabetes Mellitus regenera tejidos ni células de secreción endógena dañadas entre las que se encuentran las β -pancreáticas como lo hace el compuesto de Silimarina y Carbopol.
- 35 Tanto *in vitro* como *in vivo*, se ha demostrado que la Silimarina tiene actividad protectora y regenerativa sobre las células hepáticas contra el daño producido por diferentes sustancias tóxicas como: faloidina, α -amanitina, alcohol,

galactosamina, metales pesados, tetracloruro de carbono, tolueno, xileno, o por algunos fármacos como: acetaminofén, indometacina, isonlazida y tolbutamida (Wellington, K., Harvis, B., Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. Biodrugs. 15: 465-489, 2001) ya que se ha demostrado que estabiliza a la membrana celular y la protege contra los radicales libres, es decir, que tiene propiedades antioxidativas por producir un aumento en el contenido de glutatión (captador de radicales libres) hepático (Valenzuela, A., Garrido, A. Biochemical basis of the pharmacological action of the flavonoid silymarin and of its structural isomer silibinin. Biol. Res. 27:105-112, 1994).

En el humano la Silimarina se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades hepáticas como la cirrosis, el envenenamiento por el hongo *Amanita phalloides* y en la exposición a sustancias tóxicas (Wellington, K., Harvis, B., Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. Biodrugs. 15: 465-489, 2001).

Se ha sugerido que los radicales libres participan de manera importante en la etiología de la Diabetes Mellitus ya que se han encontrado niveles séricos elevados de malondialdehído (producto final de la lipoperoxidación) en pacientes con esta enfermedad (Paolisso G, De Amore, A, Di Maro G, D'Onofrio F: Evidence for a relationship between free radicals and insulin action in the elderly. Metabolism, 42:659-66, 1993). Dichos niveles de malondialdehído están en relación directa con el grado de complicaciones presentes en los pacientes con Diabetes Mellitus. Entre los mecanismos de defensa contra los radicales libres se encuentran el glutatión y enzimas antioxidantes como la supeóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa. Soto y col. (Soto C, Pérez B, Favari L, Reyes J: Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. Comp. Biochem. Physiol. 119C:125-129, 1998) reportaron que la Silimarina aumenta el contenido de glutatión pancreático, hepático y por lo tanto su nivel en sangre.

Los autores del trabajo anteriormente citado también encontraron que la Silimarina impidió la elevación de radicales libres en el páncreas durante la inducción de la Diabetes Mellitus, lo que tuvo como consecuencia la

disminución de la glucosa sanguínea la cual se encuentra elevada en esta enfermedad.

Tomando en consideración los antecedentes descritos se utilizó al compuesto de Silimarina y Carbopol como agente antidiabético el cual se pretende
5 proteger por medio de la presente solicitud ya que presentó un efecto desconocido como regenerador pancreático y controlador de la concentración sérica de la glucosa, la cual no está regulada en los pacientes diabéticos.

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención corresponde al uso de Silimarina con Carbopol como regenerador del tejido y células pancreáticas de secreción endógena dañadas por Diabetes Mellitus, el cual suprime los efectos colaterales e inconvenientes
15 que se presentan con la administración de fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la Diabetes Mellitus

El compuesto de Silimarina y Carbopol se obtiene a partir de los siguientes pasos:

- a) Disolución al 0.5 % de Carbopol en agua desionizada en un agitador
20 magnético durante una hora.
- b) Adición de Silimarina en un porcentaje de 5 a la disolución anterior y se somete a agitación por un período mínimo de una hora hasta lograr una mezcla homogénea.

La mezcla homogénea se podrá presentar con cualquier vehículo en
25 formulaciones para administración oral como son: solución, suspensión, emulsión, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, tabletas de liberación inmediata, tabletas de liberación sostenida, tabletas de liberación prolongada, tabletas de liberación controlada.

Un ejemplo ilustrativo pero no limitativo para demostrar la actividad
30 regeneradora pancreática del compuesto de Silimarina y Carbopol es en el que este se administró por vía oral a una dosis de 200 mg/Kg ya sea en forma simultánea con el agente diabetogénico Aloxana o de manera separada.

El tratamiento conjunto del compuesto de Silimarina y Carbopol con la Aloxana se realizó de dos modos. En el primero se administró oralmente una dosis de 200 mg/Kg del compuesto de Silimarina y Carbopol a las 6, 24 y 48 horas (dos días) posteriores a una primera dosis. En el segundo, además de las dosis mencionadas en el primer modo, se prolongó la administración cada 24 horas después de la última dosis durante cinco días más (siete días). En ambos casos, la dosis de Aloxana fue de 150 mg/Kg que se administró por vía subcutánea una hora después de la primera dosis del compuesto de Silimarina y Carbopol.

- 10 Otro ejemplo que se utilizó también para demostrar el efecto regenerador pancreático del compuesto de Silimarina y Carbopol es en el que se probó el efecto de este compuesto de manera separada con el agente diabetogénico, es decir, primero se administró la Aloxana y después de 20 días se inició el tratamiento diario con el compuesto de Silimarina y Carbopol a las mismas dosis ya mencionadas en los dos casos anteriores por un período de tiempo de 4 a 6 semanas.

La demostración del efecto antidiabético de este compuesto de Silimarina y Carbopol se describe en los ejemplos que se citan a continuación.

20 Ejemplo 1

Determinación de glucosa sérica

- La determinación de glucosa en sangre se llevó a cabo por el método de Baner. Este consistió en tomar 50 µl de plasma a los cuales se les adicionaron 3.0 ml de reactivo de orto-toluidina que reacciona con aldohexosas y forma glicosamina y una base de Schiff, el color verde desarrollado tiene una absorción máxima a 620 nm y es proporcional a la cantidad de glucosa presente.

- En el caso de la administración conjunta del compuesto de Silimarina y Carbopol con Aloxana se realizó la determinación de glucosa sérica antes de la administración de los fármacos y a los 3, 5, 15 y 30 días posteriores al tratamiento. Para el caso en el que se inició el tratamiento del compuesto de Silimarina y Carbopol 20 días posteriores a la administración de la Aloxana, la determinación de la glucosa sérica se realizó previamente a la administración

de algún fármaco, 20 días después la aplicación de la Aloxana y posteriormente cada semana después de que se inició el tratamiento con el compuesto de Silimarina y Carbopol.

5 Los resultados mostraron que en la Diabetes Mellitus (tratamiento con Aloxana en forma única) hubo un aumento del 100 al 400% en los niveles séricos de la glucosa con respecto a los valores normales que van de 80 a 120 mg/dl. El compuesto de Silimarina y Carbopol administrado en forma conjunta con el agente diabetogénico, Aloxana, impidió el aumento en la concentración de glucosa sérica que se presentó con la administración de Aloxana en forma
10 única. Los resultados obtenidos del tratamiento con el compuesto de Silimarina y Carbopol iniciado veinte días posteriores a la administración de la Aloxana mostraron que los valores de la concentración de glucosa sérica que se encontraban significativamente elevados, aproximadamente en un 400% sobre el valor normal (antes de iniciar el tratamiento con el compuesto de Silimarina y
15 Carbopol) fueron disminuyendo paulatinamente hasta alcanzar los niveles normales en un tiempo promedio de siete semanas.

El tratamiento con el compuesto de Silimarina y Carbopol administrado en forma única no modificó la concentración de glucosa sérica.

20 **Ejemplo 2**

Determinación de la concentración de insulina en sangre por el método de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

25 Esta determinación se llevó a cabo en 10 µl de suero, el cual se incubó durante dos horas con dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra determinantes antigénicos separados en la molécula de insulina. Durante la incubación, la insulina de la muestra reaccionó con anticuerpos antiinsulina y con anticuerpos antiinsulina conjugados con peroxidasa. Después de este tiempo se hizo un lavado para eliminar al anticuerpo que no se unió a las moléculas de insulina
30 de la muestra. Posteriormente se agregaron 200 µl de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina y las muestras permanecen con este reactivo durante 30 minutos para poder detectar el compuesto conjugado que es colorido y se

puede cuantificar espectrofotométricamente. La reacción se finalizó mediante la adición 50 µl de ácido sulfúrico y se leyó a 450 nm en un lector de ELISA para poder determinar la concentración de insulina en cada una de las muestras.

En el caso de la administración conjunta del compuesto de Silimarina y Carbopol y Aloxana, la determinación de insulina sérica se realizó antes de la administración de los fármacos y a los 3, 5, 15 y 30 días posteriores al tratamiento. Para el caso en el que se inició el tratamiento del compuesto de Silimarina y Carbopol 20 días posteriores a la administración de la Aloxana, la determinación de la insulina sérica se realizó previamente a la administración de algún fármaco, 20 días después la aplicación de la Aloxana y al término del tratamiento con el compuesto de Silimarina y Carbopol (cuando los niveles de glucosa se encontraron en el rango de los valores normales).

Los resultados mostraron que en la Diabetes Mellitus (tratamiento con Aloxana en forma única) hay una disminución del 80 al 90% en los niveles séricos de insulina con respecto al valor normal que es de 1 ng/ml. Se observó que el tratamiento conjunto del compuesto de Silimarina y Carbopol y Aloxana impidió la disminución de los niveles séricos de insulina y los mantuvo dentro del rango del valor normal. En el caso del tratamiento con el compuesto de Silimarina y Carbopol 20 días posteriores a la administración de la Aloxana, se observó el nivel sérico de la insulina aumentó hasta el rango de los valores normales. Estos valores normales de insulina sérica correspondieron con los de glucosa (ejemplo 1).

Ejemplo 3:

25 Análisis histopatológico del tejido pancreático

Este análisis se realizó en fragmentos transversales de páncreas de aproximadamente 0.7 cm de largo correspondientes a la cabeza del órgano. Posteriormente, mediante la técnica de inclusión en parafina se procedió a la obtención de los cortes de 5 µm los cuales se tiñeron con los colorantes hematoxilina y eosina (HE). Esta técnica consiste en: 1) deshidratación del tejido, la cual se realiza mediante el paso del tejido por diversas

concentraciones de alcohol (de 25 hasta 100%) y posteriormente a una mezcla alcohol-tolueno, tolueno-parafina y parafina. Una vez deshidratados los tejidos se hacen bloques con parafina. 2) Corte del tejido. Este se realiza en un microtomo el cual se ajusta para el grosor adecuado de corte de 4 a 6 μm y se colocan en portaobjetos. 3) Tinción de los cortes. Esta se realizó mediante con los colorantes hematoxilina y eosina.

En el caso de la administración conjunta del compuesto de Silimarina y Carbopol y Aloxana, el análisis histopatológico se realizó a los 3, 5, 15 y 30 días posteriores del tratamiento. Para el caso en el que se inició el tratamiento del compuesto de Silimarina y Carbopol 20 días posteriores a la administración de la Aloxana, el análisis histopatológico se realizó 20 días después la aplicación de la Aloxana y al término del tratamiento con el compuesto de Silimarina y Carbopol (cuando los niveles de glucosa se encontraron en el rango de los valores normales, es decir de 80 a 120 mg/dl).

En la Diabetes Mellitus (tratamiento con Aloxana en forma única) se presentó daño en el tejido pancreático que se observó como una desorganización celular con pérdida de los islotes de Langherhans. Se observaron también zonas de necrosis, de lisis celular, hemorrágicas, de infiltración de linfocitos, lisis de eritrocitos así como un aumento en el tejido adiposo que forma la cápsula del lobulillo.

El tratamiento con el compuesto de Silimarina y Carbopol administrado en forma conjunta con la Aloxana, impidió el daño tisular en el páncreas que se presentó en la Diabetes Mellitus, es decir, que el tejido no presentó ninguna alteración. La administración del compuesto de Silimarina y Carbopol, 20 días posteriores a la administración de la Aloxana regeneró el tejido pancreático, es decir, que todo el daño observado en la Diabetes Mellitus fue revertido totalmente y se observó un tejido completamente normal.

Ejemplo 4

Análisis inmunohistoquímico para insulina y glucágon en los islotes de Langherhans por microscopía confocal

- Este análisis se lleva a cabo en cortes de tejido pancreático (correspondientes a la cabeza del páncreas). Una vez obtenidos los cortes (descrito en el ejemplo 3) se colocan sobre portaobjetos y se procede a desparafinar y rehidratar el tejido. Se inicia en xilol puro, con dos cambios de 10 minutos cada uno.
- 5 Posteriormente las muestras se pasan a una mezcla de etanol-xilol por 10 minutos y después a alcoholes de diferentes porcentajes: 100, 90, 80 y 70% durante cinco minutos en cada uno. Finalmente se pasan a una solución de PBS (solución amortiguada de fosfatos) durante 30 minutos para llevar a cabo posteriormente el proceso de inmunotinción. Esta se inicia con la incubación de
- 10 las muestras en una solución de PBS-Tritón por 10 minutos a temperatura ambiente (20-22°C), se lavan con PBS sin tritón, y se bloquean las muestras con albúmina en PBS. Se lavan las muestras con PBS de 1 a 5 minutos. Posteriormente se hace una mezcla de anticuerpos primarios antiinsulina y antiglucágon en PBS y se dejan incubar aproximadamente 12 horas. Al cabo
- 15 de este tiempo se lavan con PBS y se incuban en una mezcla de anticuerpos secundarios acoplados a fluorocromos, fluoresceína y rodamina, durante una hora a temperatura ambiente y se montan en un medio específico para preservar la fluorescencia. Las muestras se analizan por microscopía confocal. En la Diabetes Mellitus (tratamiento con Aloxana en forma única) presentó una
- 20 destrucción del islote pancreático y se observaron solamente algunos fragmentos de este con una presencia muy escasa de insulina y glucágon (ver figura 1).
- En el tratamiento con el compuesto de Sillimarina y Carbopol administrado en forma conjunta con la Aloxana, impidió la destrucción del islote pancreático y
- 25 este presenta una imagen muy semejante a la de un islote en condiciones normales, es decir, que todas las células que lo conforman se mostraron conservadas. En la mayor parte de estas está presente la insulina (células β) y solamente en las de la periferia se observó el glucágon (células α) (ver figura 2).
- 30 La administración del compuesto de Sillimarina y Carbopol veinte días posteriores a la Aloxana revirtió el daño observado en la Diabetes Mellitus, es decir, produjo la regeneración del islote pancreático destruido observándose un

03

islote con las características normales (descritas en el párrafo anterior) lo que implica la recuperación del funcionamiento de las células β -pancreáticas y por lo tanto la producción de insulina.

- Esta metodología es equivalente para aplicarla en ser humano en cualquier tipo de Diabetes ya que el nivel de acción de esta composición es a nivel de la disfunción o destrucción de las células β pancreáticas y sus mecanismos contra el daño celular por radicales libres.

Ejemplo 5:

10 Determinación de la actividad de las enzimas antioxidantes pancreáticas

- Se determinó la actividad pancreática de las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa. Para realizar tal determinación se pesó el páncreas, se homogenizó con amortiguador de fosfatos 50mM, se centrifugó a 3000 rpm, se separó el sobrenadante. La actividad de las enzimas mencionadas se determinó en este.

- Superóxido dismutasa.- Esta cuantificación se llevó a cabo por el método de Prasad y col. (1992). Mediante xantina y xantina oxidasa se forman iones superóxido. Estos iones reaccionan con el azul de tetrazolio y forman un compuesto colorido que puede cuantificarse espectrofotométricamente a 560nm. Una unidad de superóxido dismutasa puede inhibir la formación de este compuesto en un 50%.

- Glutatión peroxidasa.- Esta cuantificación se realizó por el método de Prasad y col. (1992). Esta enzima cataliza el rompimiento del H_2O_2 mediante el NADPH. Su actividad se mide por la velocidad de cambio de absorbancia durante la conversión de NADPH a $NADP^+$ y esta se puede registrar espectrofotométricamente a 300 nm.

- Catalasa.- Esta cuantificación se llevó a cabo por el método de Aebi (1995). Esta enzima cataliza el rompimiento del H_2O_2 y la velocidad de descomposición del agua oxigenada se mide espectrofotométricamente a 240nm.

En la Diabetes Mellitus (tratamiento con Aloxana en forma única) hubo una disminución de un 70 a 75% en la actividad de las tres enzimas estudiadas: superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa.

5 La administración conjunta del compuesto de Silimarina y Carbopol y Aloxana mostró un aumento en la actividad de las enzimas antioxidantes pancreáticas ya que esta no fue diferente de los valores control (normales).

10 La administración del compuesto de Silimarina y Carbopol veinte días posteriores a la Aloxana revirtió el daño observado en la Diabetes Mellitus en la actividad de las tres enzimas estudiadas e incluso se obtuvieron valores de las actividades enzimáticas superiores a los valores normales (ver tabla).

Actividad enzimática/Tratamiento	Aloxana (20 días posteriores a su administración)	Silimarina administrada 20 días posteriores a la aplicación de la Aloxana
Glutación Peroxidasa $\mu\text{M NADPH/min/mg prot}$	0.016 ± 0.002	0.052 ± 0.002
Superóxido Dismutasa U/mg proteína	4.3 ± 0.02	46.5 ± 0.50
Catalasa $\text{k/seg/mg de proteína}$	0.01 ± 0.002	0.04 ± 0.00

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas:

- 5 1.- Composición farmacéutica caracterizada porque contiene Silimarina y Carbopol y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 2.- Composición de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada por contener Silimarina del 3 al 7% y Carbopol del 0.2 al 0.6 %.
- 3.- Composición de acuerdo a la reivindicación 2 donde preferentemente contiene Silimarina en 5% y Carbopol en 0.5%.
- 15 4.- Composición de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3 donde la composición farmacéutica puede estar en forma de dosis oral.
- 20 5.- Composición de acuerdo a la reivindicación 4 donde como forma oral puede ser suspensión, solución oral, emulsión, gel, cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda, tableta de liberación inmediata, tableta de liberación controlada, tableta de liberación prolongada, tableta de liberación sostenida.
- 25 6.- Composición de acuerdo a la reivindicación 5 donde se prefiere en forma de suspensión oral.
- 7.- El uso de la composición de la reivindicación 1 a base de Silimarina y Carbopol para la fabricación de un medicamento útil en la recuperación del funcionamiento de las células β pancreáticas.
- 30 8.- El uso de acuerdo a la reivindicación 7 donde el funcionamiento de las células β pancreáticas provocan la producción de insulina.

9.- Procedimiento para la obtención de la composición de las reivindicaciones 1 a 3 que consta de los pasos:

- a) Disolución del 0.2 al 0.6 % de Carbopol en agua desionizada sometiéndola a agitación por un período de tiempo de 50 a 90 minutos.
- 5 b) Adición de Silimarina en un porcentaje del 3 al 7 a la disolución anterior y se somete a agitación por un período mínimo de una hora hasta lograr una mezcla homogénea.

10 10.- Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 9 donde preferentemente se disuelve 0.5% de Carbopol y 5% de Silimarina.

11.- Proceso de acuerdo a la reivindicación 9 donde opcionalmente tiene un paso posterior de solubilización.

15 12.- Proceso de acuerdo a la reivindicación 9 donde opcionalmente tiene un paso posterior de emulsificación.

13.- Proceso de acuerdo a la reivindicación 9 donde opcionalmente tiene un proceso de gelificación.

20

14.- Proceso de acuerdo a la reivindicación 9 donde opcionalmente tiene un proceso de encapsulación.

25 15.- Proceso de acuerdo a la reivindicación 9 donde opcionalmente tiene un proceso de tableteado.

16.- El uso de acuerdo a las reivindicaciones 7 y 8 donde la dosis de administración va de 60 a 220 mg/Kg.

30 17.- Uso de acuerdo a la reivindicaciones 11 a la 15 donde la dosis preferida es de 200 mg/Kg.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto que contiene Sillimarina
5 con Carbopol para el tratamiento de la Diabetes Mellitus. Este compuesto
regenera morfológica y estructuralmente el daño que se presenta en el tejido
pancreático en la Diabetes Mellitus, regenera las células pancreáticas
productoras de insulina (células β). Por lo tanto regula los niveles séricos de
esta hormona. Así mismo, restaura y mantiene las concentraciones normales
10 de la glucosa sanguínea.

5

10

15

20

25

30

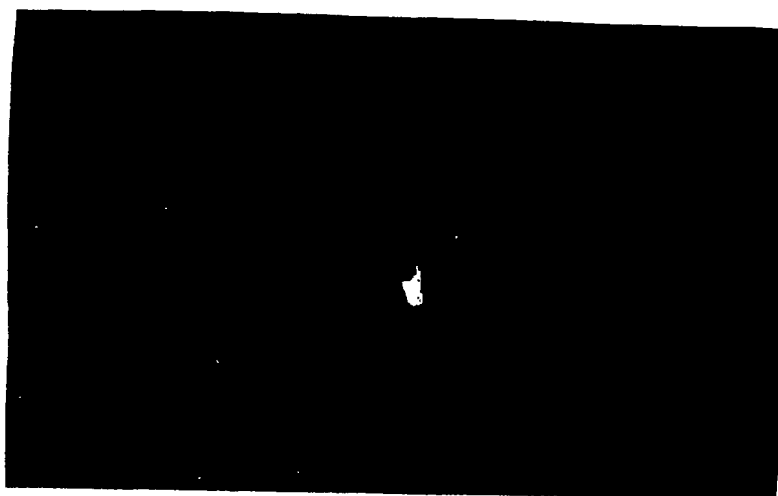


FIGURA 1



FIGURA 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.